

Фолликулярный рак щитовидной железы: особенности морфологической верификации и проблемы дифференциальной диагностики

Республиканский центр опухолей щитовидной железы

Пересмотрены препараты 204 пациентов Республиканского центра опухолей щитовидной железы (г. Минск) за период с июля 1995 по июль 2005 гг. с целью выяснить частоту фолликулярного рака и особенности его морфологической диагностики. В исследованном материале фолликулярный рак щитовидной железы составил всего 26,0%, в остальных случаях был верифицирован фолликулярный вариант папиллярного рака (10,3%), плохо дифференцированный рак (26,5%), хорошо дифференцированный рак без дальнейших уточнений (7,8%), метастазы в щитовидную железу (1,9%) и фолликулярная аденома (27,5%). Подробно обсуждаются проблемы диагностики и дифференциальной морфологической диагностики фолликулярного рака щитовидной железы.

Ключевые слова: рак, щитовидная железа

M.V. Fridman

Follicular thyroid carcinomas: features of morphological verification and diagnostic dilemmas

From the files of Republican Center of Thyroid Pathology (Minsk, Belarus) from July 1995 till July, 2005 all cases (204) originally diagnosed as follicular thyroid carcinomas were reclassified. After review there were only 26,0% of bona fide follicular carcinoma. Of the remaining 10,3% cases were follicular variant of papillary thyroid carcinoma, 26,5% - poorly differentiated carcinoma, 7,8% - well differentiated carcinoma no other specified, 1,9% - metastases to the thyroid gland and 27,5% - follicular adenoma. Diagnostic dilemmas in verification of follicular thyroid carcinoma were discussed.

Key words: carcinoma, thyroid gland

Морфологические особенности фолликулярного рака щитовидной железы (ФРЦЖ) состоят в следующем: происхождение из фолликулярного эпителия, отсутствие клеточной и тканевой атипии - привычных признаков злокачественного роста – и инвазия капсулы и/или кровеносных сосудов, без чего, собственно, и нельзя верифицировать этот вид карциномы.

Традиционно ФРЦЖ делится на минимальноинвазивный (инкапсулированный) вариант и макроинвазивный, когда вид опухоли на разрезе не оставляет сомнений в ее злокачественности. Дифференциальная диагностика инкапсулированного ФРЦЖ, аденомы и гиперпластического зобного узла представляет значительные проблемы, для разрешения которых требуется большое количество хорошо приготовленных гистологических микропрепаратов и грамотно сделанный забор материала из зоны опухоль-ее капсула-окружающая ткань (не менее пяти блоков для двухсантиметрового узла). Определенные трудности наблюдаются также при разграничении с артефициальными изменениями, связанными с последствиями пункционной биопсии или грубой пальпации операционного материала либо при работе с тупым, зазубренным или плохо закрепленным лезвием микротомы. Кроме того, есть еще проблема дифференциальной диагностики фолликулярного рака и

прочих карцином щитовидной железы из фолликулярного эпителия. Следует отметить, что совпадение мнений морфологов относительно того, можно ли считать данную опухоль ФРЦЖ не превышает 30% [9].

Целью настоящего исследования стал пересмотр архивного материала Республиканского центра опухолей щитовидной железы (РЦОЩЖ), г. Минск с использованием 3 редакции гистологической классификации опухолей эндокринной системы [15] для выяснения частоты случаев и морфологических особенностей ФРЦЖ в Республике Беларусь.

Материал и методы

В архиве патологоанатомической лаборатории РЦОЩЖ с июля 1995 по июль 2005 гг. были обнаружены данные на 204 больных ФРЦЖ (167 женщин и 37 мужчин в возрасте от 7 до 79 лет, 43 года в среднем). Гистологические микропрепараты готовились по стандартным методикам и окрашивались гематоксилином и эозином, пикриновой кислотой и фуксином, а также, в случаях оксифильно- и свелоклеточных опухолей, проводилась иммунопероксидазная реакция с антителами к тиреоглобулину, хромогранину А, кальцитонину, TTF1 и паратгормону (ДАКО).

Результаты

Частота фолликулярного рака варьировала по годам от 0,5 до 1,8% среди всех карцином щитовидной железы.

По итогам пересмотра архивных микропрепаратов оказалось, что у 56 пациентов (27,5%) имела место гипердиагностика ФРЦЖ, причем в 33 наблюдениях (16,2%) была верифицирована фолликулярная аденома, а в 23 (11,3%) – онкоцитомы.

В первом случае (28 женщин, 5 мужчин в возрасте от 12 до 62 лет, 40 лет в среднем) 10 больным была выполнена тотальная тиреоидэктомия по поводу рака щитовидной железы (в трех случаях), подозрения к раку (5 наблюдений), многоузлового зоба и аденомы. В остальных эпизодах выполнялась гемитиреоидэктомия со срочным гистологическим и цитологическим исследованием измененных участков щитовидной железы.

По макроскопической картине узлы от 7 до 70 мм (27,9 мм в среднем) были четко отграничены от окружающей ткани либо цветом и консистенцией, либо тонкой капсулой.

При проведении дифференциальной диагностики фолликулярной аденомы и ФРЦЖ ошибки возникали при интерпретации неполной конусовидной и грибовидной инвазии, а также при обнаружении групп фолликулов опухоли, расположенных параллельно капсуле или за ее пределами (рис.1,2). В этих случаях необходимо применение метода серийных срезов, и если инвазия через всю толщу капсулы не будет достоверно доказана хотя бы в одном участке, всю опухоль необходимо считать аденомой [7].

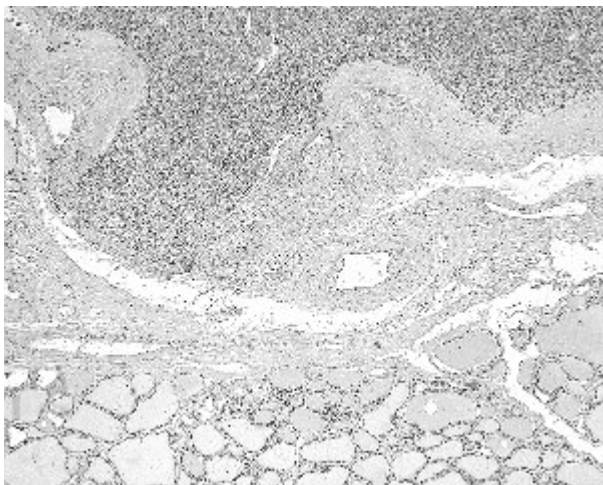


Рис.1. Грибовидная псевдоинвазия. Между опухолью и нормальной тканью щитовидной железы сохраняется фиброзная капсула. Окраска гематоксилин и эозин, ув. X50

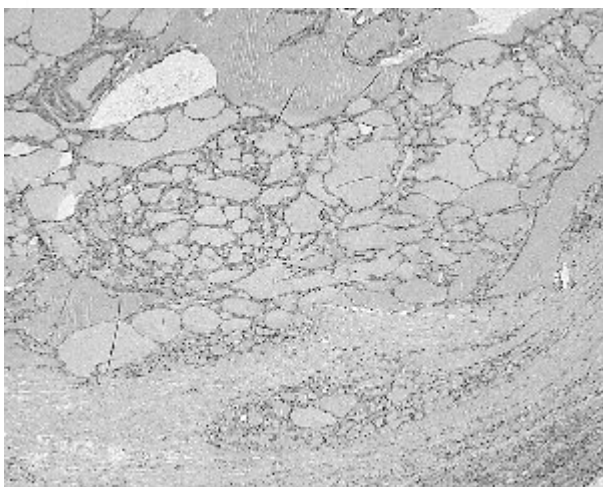
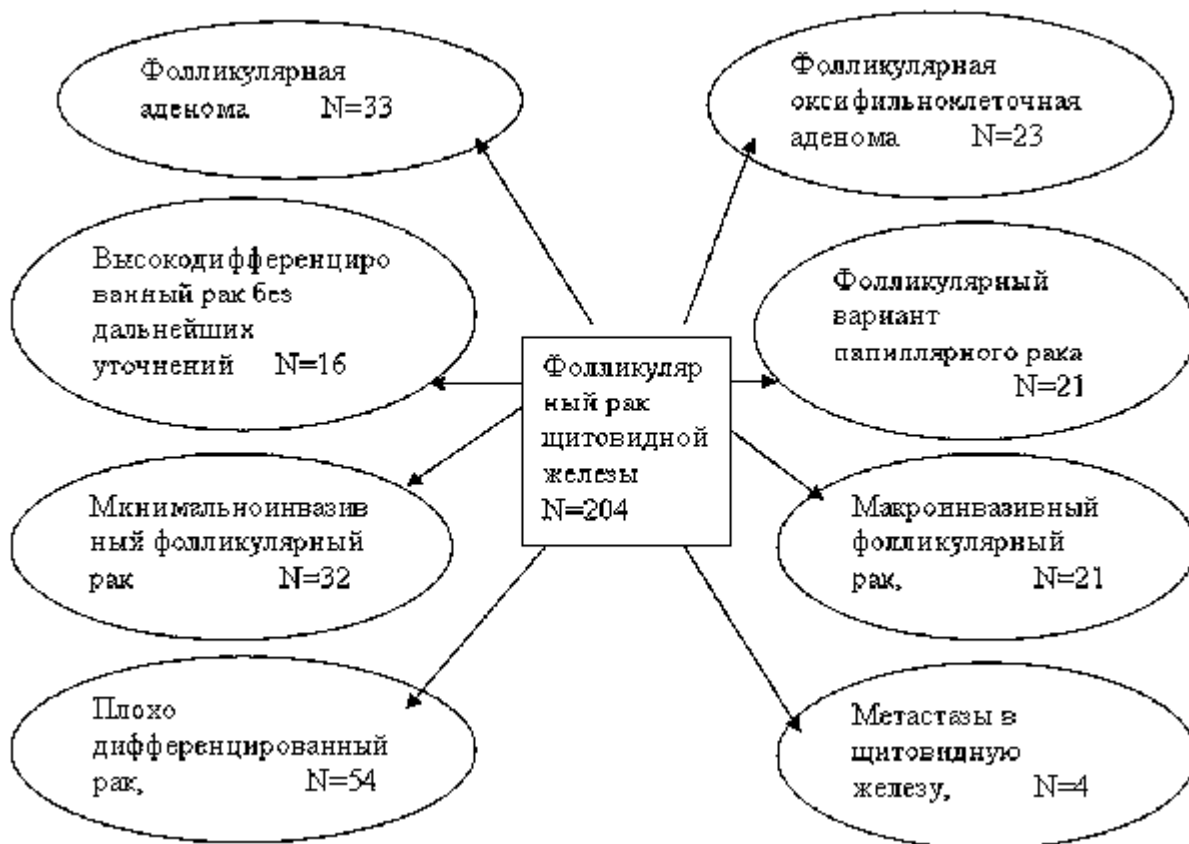


Рис.2. Неравномерный фиброз при гиперпластическом узле создает впечатление инвазии. Окраска гематоксилин и эозин, ув. X50

Результаты пересмотра микропрепаратов у больных ФРЦЖ (1995-2005 гг.)



Схожие проблемы возникли при пересмотре оксифильноклеточных фолликулярных карцином, из которых 23 (22 женщины и один мужчина в возрасте от 11 до 73 лет, 38 лет в среднем) оказались аденомами. В 5 наблюдениях выполнялась тотальная тиреоидэктомия (по поводу аденомы, многоузлового зоба, рака и подозрения к карциноме (2)), в остальных случаях – гемитиреоидэктомия со срочным гистологическим и цитологическим исследованием. По внешнему виду узлы опухоли (от 3 до 110 мм, 37,3 мм в среднем) были четко отграничены от окружающей ткани либо бурым цветом, либо тонкой капсулой. Оксифильноклеточные (онкоцитарные) новообразования легко травмируются, поэтому грубая пальпация щитовидной железы может привести к перемещению комплексов опухоли за пределы капсулы либо в просвет кровеносных сосудов (рис.3).

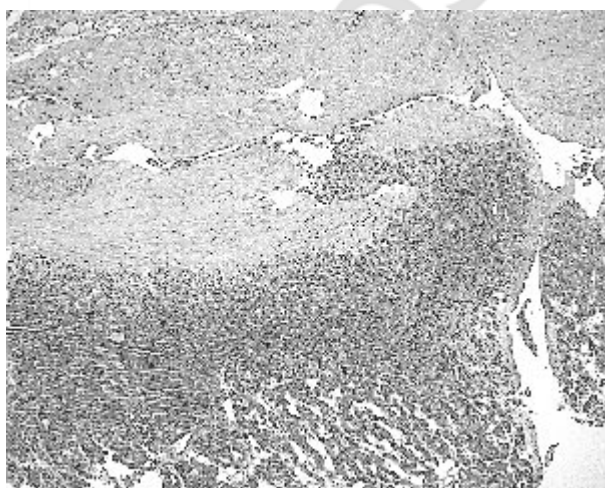


Рис.3. Псевдоинвазия капсулы и сосудов, связанная с грубой пальпацией оксифильноклеточной опухоли. Окраска гематоксилин и эозин, ув. X50

Если дифференциальная диагностика рака щитовидной железы и фолликулярной аденомы связана с проблемами идентификации инвазии капсулы и/или сосудов, то клеточные изменения при инвазивных карциномах определяют их место в классификации. В отличие от ФРЩЖ при папиллярном раке видна инвазия в виде множества очагов. В то же время, при инкапсулированном фолликулярном варианте наблюдается инвазивный рост в одном участке, причем опухолевые комплексы обнаруживаются и в кровеносных сосудах, что для большинства вариантов папиллярного рака не свойственно. При отсутствии сосочков, псаммомных телец и метастатического поражения лимфатических узлов, отличительными признаками папиллярного рака считаются патогномоничные клеточные и ядерные изменения: неправильная (изломанная) форма клеток, их скученность, стирание межклеточных границ вплоть до образования симпластов и матово-стекловидные укрупненные ядра с внутриядерными цитоплазматическими псевдовключениями и бороздками. В большинстве случаев ориентация на эти признаки позволяет сравнительно просто провести дифференциальную диагностику папиллярного и фолликулярного рака. Ситуация кардинально меняется, если в инкапсулированной карциноме фолликулярного строения клеточные и ядерные изменения, присущие папиллярному раку, выражены в минимальной степени. Во избежание дискуссий о месте таких карцином в классификации их относят в группу хорошо дифференцированного рака без дальнейших уточнений [18].

В собственном материале были выделены 16 пациентов (11 женского пола и 5 мужского в возрасте от 7 до 28 лет, 14 лет в среднем), где диагностирован хорошо дифференцированный рак без дальнейших уточнений (7,8%). Опухоль росла в виде инкапсулированного узла (9-42 мм, 19,8 мм в среднем). Во всех случаях проводилось срочное гистологическое и цитологическое исследование, но карциному удалось диагностировать только у одного пациента, где наблюдалась выраженная инвазия капсулы. При реклассификации учитывались признаки папиллярного рака в клетках и ядрах, а также характер врастания в капсулу (рис.4). В отличие от папиллярного рака здесь был виден одиночный очаг грибовидной инвазии капсулы и/или кровеносного, а не лимфатического сосуда.

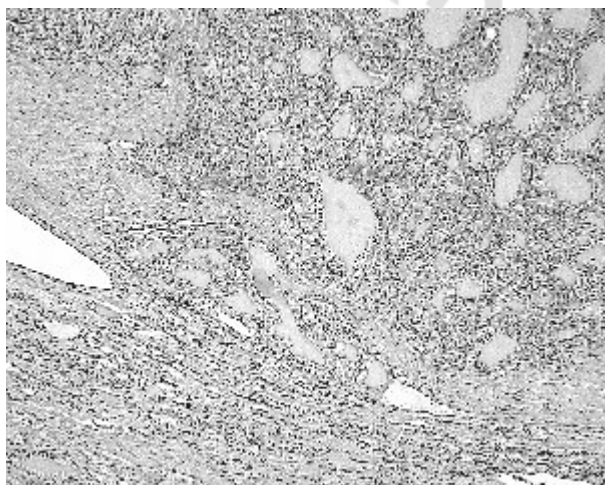


Рис.4. Хорошо дифференцированный рак без дальнейших уточнений. Инвазия капсулы в виде одиночного грибовидного очага и врастание в кровеносные сосуды более характерно для фолликулярного рака, густой «стекловидный» коллоид и

укрупненные просветленные ядра – для папиллярной карциномы. Окраска гематоксилин и эозин, ув. X50

В результате реклассификации в 21 наблюдении (18 женщин, трое мужчин в возрасте от 12 до 67 лет, 42 года в среднем) из группы фолликулярного рака был выделен фолликулярный вариант папиллярного рака (10,3%). Следует отметить, что еще в 70-х годах прошлого столетия патологоанатомы нечетко дифференцировали эти карциномы между собой, предпочитая диагностировать «фолликулярно-папиллярный рак» в случаях смешанной фолликулярной и папиллярной архитектоники и называя фолликулярным раком новообразования, представленные исключительно фолликулами [6]. В собственных наблюдениях размер опухолевых узлов варьировал от 6 до 100 мм (29,5 мм в среднем). В 6 случаях на дооперационном этапе была диагностирована аденома, и срочное гистологическое и цитологическое исследование не проводилось. У остальных пациентов при экспресс-биопсии установлен рак (3), фолликулярная опухоль (10), фолликулярная аденома (1) и зоб (1). При реклассификации решающую роль в диагностике опухоли как папиллярного рака играли клеточные изменения. Интересно отметить, что в ряде новообразований в дифференциальной диагностике фолликулярного варианта папиллярного рака и фолликулярного рака помогло обнаружение сосочков и псаммомных телец (рис.5), которые проявились при глубокой порезке материала. Собственный опыт убеждает, что типичные для папиллярного рака изменения могут затушевываться, распределяться гнездами или обнаруживаться в виде вкраплений (рис.6), но в любом случае, при обнаружении ядерных и клеточных изменений, патогномоничных для папиллярного рака, всю эту опухоль нужно считать папиллярным раком.

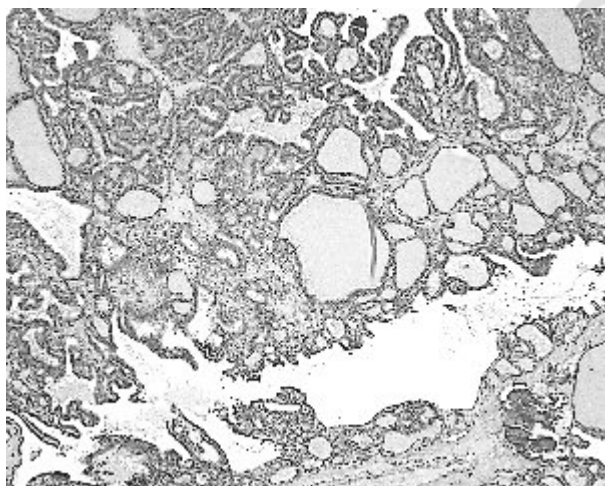


Рис.5. Опухоль представлена макрофолликулярными и папиллярными структурами, в строме которых определяются псаммомные тельца. Окраска гематоксилин и эозин, ув. X100

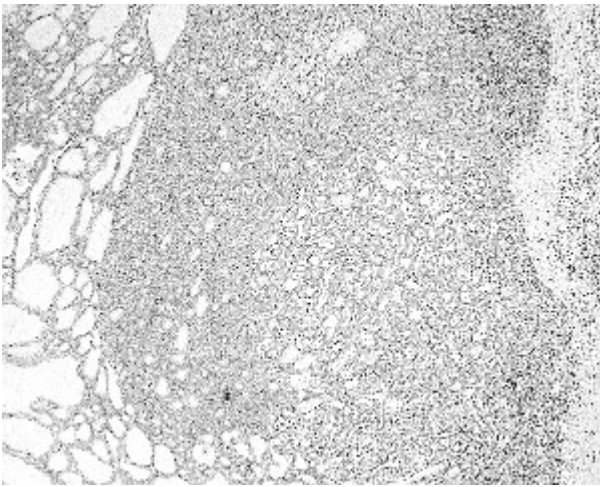


Рис.6. Фолликулярный вариант папиллярного рака. Типичные клеточные изменения обнаруживаются в светлоокрашенной зоне. Окраска гематоксилин и эозин, ув. X50. Собственно минимальноинвазивный (инкапсулированный) ФРЦЖ наблюдался у 32 (15,7%) пациента (28 женщин, 4 мужчин в возрасте от 15 до 68 лет, 39 лет в среднем). Размер опухолей составил от 13 до 115 мм (32,2 мм в среднем). Хотя по внешнему виду отличить узел ФРЦЖ от аденомы невозможно, срочное гистологическое и цитологическое исследование не проводилось только в 5 случаях. При экспресс-биопсии у остальных пациентов была диагностирована фолликулярная опухоль (13), рак (6), зоб (4) и аденома (4). По клеточному составу 13 новообразований было оксифильного типа (у одного пациента, подростка мужского пола, рак развился в одном из нескольких оксифильноклеточных узлов).

При гистологическом исследовании нередко приходилось прибегать к изготовлению микропрепаратов методом серийных срезов (рис.7,8). Следует подчеркнуть, что диагностика минимальноинвазивного ФРЦЖ целиком зависит от качества приготовленных срезов (толщина среза не должна превышать 5 микрон) и количества кусочков из зоны опухоль-ее капсула-перитуморозная зона.

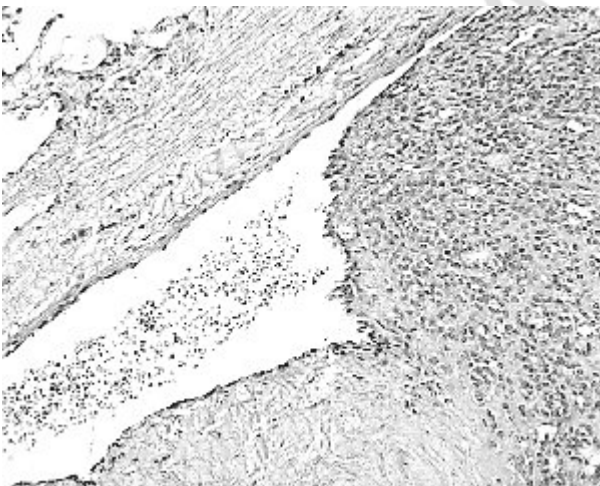


Рис.7. В одном участке капсулы опухоли замечен участок, подозрительный к инвазии сосуда. Окраска гематоксилин и эозин, ув. X200.

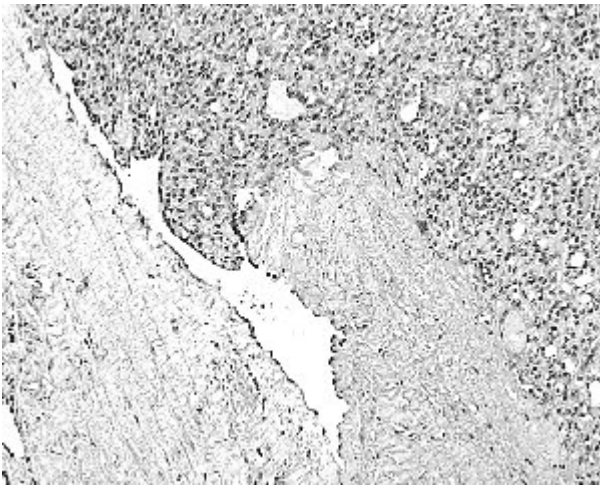


Рис.8. Та же опухоль, серийный срез. Полиповидное выпячивание карциномы в просвет кровеносного сосуда капсулы. Окраска гематоксилин и эозин, ув. X200. Еще один вопрос возникает о целесообразности проведения профилактической гемитиреоидэктомии с модифицированной шейной диссекцией лимфатических узлов у пациентов, где не удалось до- и во время операции диагностировать минимально инвазивный фолликулярный рак. При исследовании материала, включавшего вторую долю щитовидной железы и лимфатические узлы 2,3,4 и VI уровней, только у одной пациентки 38 лет была обнаружена медуллярная микрокарцинома диаметром 1 мм. В лимфатических узлах метастазы ФРЦЖ никогда не обнаруживались (это же относится и макроинвазивному ФРЦЖ, и к плохо дифференцированному раку, развившемуся в исходе ФРЦЖ).

Макроинвазивный ФРЦЖ определялся 21 (10,3%) пациента (17 женщин и 5 мужчин в возрасте от 19 до 70 лет, 51 год в среднем). По клеточному составу в 15 случаях наблюдался оксифильноклеточный ФРЦЖ. У двух больных в процесс вовлекались обе доли (женщины 19 и 69 лет, максимальный размер опухолевого узла доходил до 80 мм), у одного пациента ФРЦЖ развился на фоне множественных аденом (женщина 55 лет, размер узла 16 мм) и еще у двоих имел место первично-множественный рак (фолликулярный и папиллярный). В одном случае, женщина 66 лет с ФРЦЖ диаметром 85 мм, папиллярный рак размером 3 мм метастазировал в лимфатические узлы VI уровня.

Размер опухолей колебался от 10 до 90 мм (43,6 мм в среднем). Как правило, наблюдалось тотальное либо субтотальное вовлечение доли щитовидной железы, но прорастание во внутреннюю яремную вену было отмечено только у одной пациентки 42 лет с узлом в доле диаметром 66 мм. В ряде случаев опухоль была инкапсулирована и дифференциальная диагностика микро- и макроинвазивного ФРЦЖ производилась на основании множественных очагов сосудистой инвазии, в том числе, в сосуды среднего диаметра (с мышечной оболочкой), экстра-тиреоидного распространения и многоузлового роста (рис.9,10). Для оксифильноклеточного ФРЦЖ отмечена способность опухолевых комплексов «выживать» среди рубцов и кальцификатов, сохраняя тенденцию прорастания в неизмененную ткань.

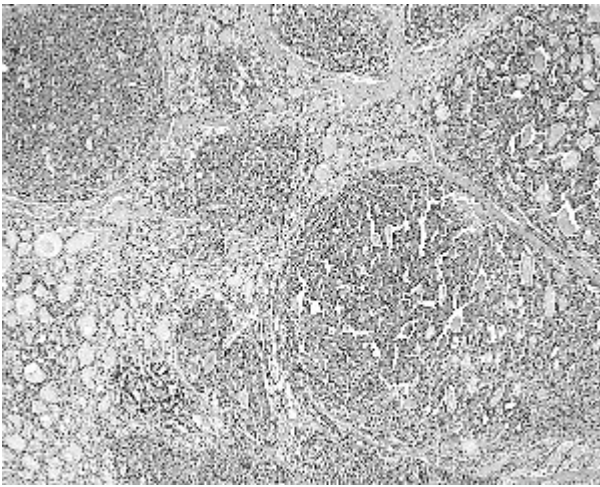


Рис.9. Многоузловой рост оксифильноклеточного макроинвазивного фолликулярного рака. Окраска гематоксилин и эозин, ув. X50

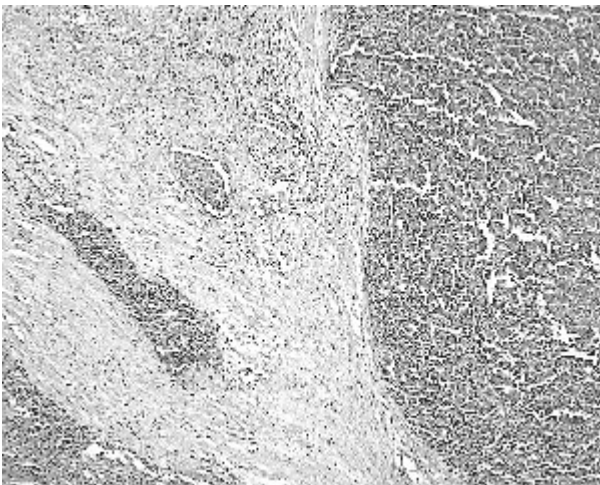


Рис.10. Инвазия кровеносных сосудов. Окраска гематоксилин и эозин, ув. X100

Срочное гистологическое и цитологическое исследование проводилось в 11 из 21 наблюдения макроинвазивного ФРЦЖ. При диффузном вовлечении в процесс доли (долей) щитовидной железы были получены заключения о зобе (2) и раке (3), при псевдоинкапсулированном росте – фолликулярная опухоль (6). Таким образом, минимальный клеточный и тканевой атипизм как и в случае микроинвазивного ФРЦЖ делает использование метода замороженных срезов неперспективным для дифференциальной диагностики с зобом и аденомой [2,12].

До выхода 3 редакции классификации опухолей щитовидной железы инсулярный рак, или пролиферирующая струма Лангханса, считался разновидностью фолликулярного рака [1]. В настоящее время эту форму, а также карциномы солидного и трабекулярного строения из полиморфных клеток с повышенной митотической активностью, очагами некроза и слабо положительной окраской цитоплазмы с тиреоглобулином относят в группу плохо дифференцированного рака [15].

Плохо дифференцированный рак в собственном материале наблюдался в 54 (26,5%) случаях (40 женщин, 14 мужчин, возраст пациентов от 9 до 77 лет, (средний возраст - 47,5 лет)). Как и при ФРЦЖ часть новообразований (38,9%) входила в категорию инкапсулированных карцином (вероятно, в отличие от ФРЦЖ, это псевдокапсула, образовавшаяся из соединительно-тканного каркаса щитовидной железы при замещении паренхимы растущей опухолью), либо определялась макроинвазивная форма (рис.11,12). В первом случае возникли те же трудности в оценке

злокачественного потенциала, как и при минимальноинвазивном ФРЦЖ – солидный, трабекулярный и инсулярный рост, участки некроза, клеточная атипия и повышенная митотическая активность еще не гарантируют, что данная опухоль относится к категории злокачественной. Если инвазия капсулы и/или сосудов не вызывает сомнений, то дифференциальная диагностика внутри карцином щитовидной железы проводится методом исключения папиллярного, фолликулярного, анапластического и медуллярного рака. Следует отметить, что в собственных наблюдениях плохо дифференцированного рака постоянно встречался только один признак – солидная, трабекулярная или инсулярная архитектоника, в то время как частота некроза, выраженная клеточная атипия и повышенная митотическая активность варьировали от опухоли к опухоли.

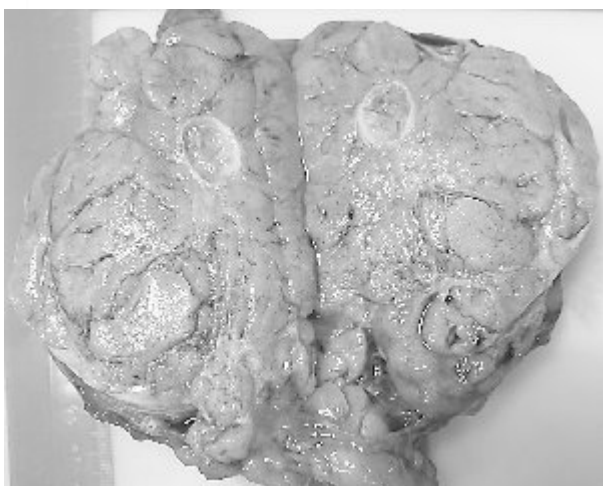


Рис.11. Плохо дифференцированный рак. Проращение опухоли в паратрахеальную жировую клетчатку. Нативный препарат.

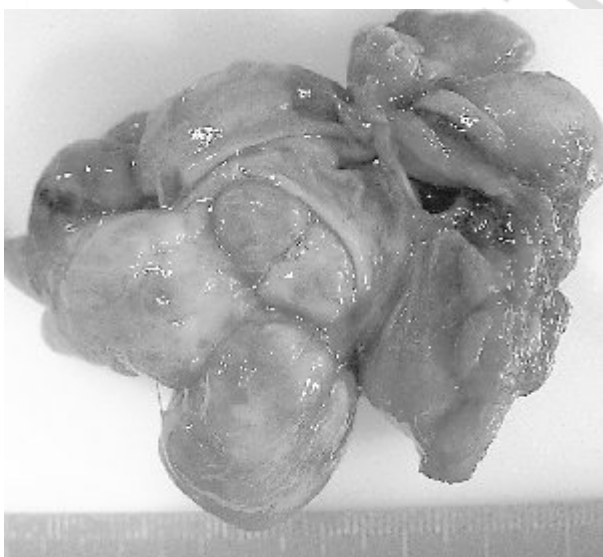


Рис.12. Тот же пациент. Рост опухоли в просвете внутренней яремной вены. Нативный препарат.

Наконец, еще у 4 (2,0%) больных вместо первичного ФРЦЖ был установлен диагноз метастаза светлоклеточного рака почки (две женщины, 61 и 79 лет), атипической аденомы паращитовидной железы (женщина 49 лет) и метастаза карциноида невыясненной первичной локализации (мужчина, 42 лет). В трех случаях ошибка

диагностики была связана со светлоклеточным строением опухоли. Все эти новообразования были окружены псевдокапсулой (у одной пациентки даже с макрокальцификатами), образовавшейся вследствие замещения ткани щитовидной железы растущей опухолью. В одном из наблюдений метастаз гипернефроидного рака (множественные узлы, больший из которых достигал 6,5 см) развился спустя 31 год после нефрэктомии, причем во второй доле щитовидной железы также сформировалась карцинома в форме фолликулярного варианта папиллярного рака (диаметр опухоли 8,5 см).

Дифференциальная диагностика первичных и метастатических карцином щитовидной железы заслуживает внимания, поскольку любое злокачественное новообразование (наиболее часто встречались метастазы рака почки, молочной железы и меланомы кожи) может метастазировать в этот орган, причем спустя долгое время после выявления первичной опухоли [19]. В одном из собственных наблюдений (у женщины 79 лет) рак почки был обнаружен после диагностики метастаза в щитовидной железе.

Обсуждение полученных результатов

В результате проведенного исследования обозначились несколько проблем, связанных с верификацией ФРЦЖ.

Во-первых, в ряде случаев имела место гипердиагностика, связанная с неправильной трактовкой изменений в области капсулы. По критериям ВОЗ только инвазия всей толщи капсулы с прорастанием в окружающую ткань можно считать истинной инвазией [15]. Такая точка зрения базируется на трудах ведущих европейских тиреопатологов [7,11,16], работавших с материалом из зон с зубной эндемией, W. Lang и соавт. (1980), K.O. Franssila и соавт. (1985) и K.W. Schmid с соавт. (1997). В США, где проблемы зубной эндемии не существует, сформировался иной подход к диагностике ФРЦЖ, когда инвазией считается обнаружение опухолевых комплексов также и в капсуле опухоли [13,17].

Не менее сложен вопрос о том, что считать сосудистой инвазией. Согласно современным представлениям, это должно быть полиповидное выпячивание либо закупоривающая масса опухоли правильной округлой формы, покрытая эндотелием [15]. В англоязычной литературе распространен термин «опухолевый тромб», хотя, по сути, это не тромб, а эмбол. Допускается, что не во всех случаях опухолевые массы («thrombi») прикрепляются к стенке сосуда [7]. Таким образом, для произвольного толкования остаются случаи, где видна неполная инвазия стенки кровеносного сосуда либо комплексы опухоли не закупоривают, а выступают в просвет сосуда и не покрыты эндотелием.

Во-вторых, дифференциальная диагностика ФРЦЖ, фолликулярного варианта папиллярного рака и хорошо дифференцированной карциномы без дальнейших уточнений поднимает вопрос о генетических аномалиях, лежащих в основе развития того или иного вида рака из фолликулярного эпителия щитовидной железы. Ранее полагали, что в возникновении папиллярного и фолликулярного рака лежат различные механизмы, однако в дальнейшем было показано, что при фолликулярном варианте папиллярного рака наблюдается та же мутация онкогена RAS, что и при возникновении фолликулярной аденомы и ФРЦЖ [14,20]. Можно предположить, что в случаях хорошо дифференцированной карциномы без дальнейших уточнений с фенотипическими изменениями ядер клеток, близкими к тем, что наблюдаются при фолликулярном варианте папиллярного рака, отсутствие метастазов в лимфатических узлах, грибовидная инвазия капсулы и распространение опухоли в кровеносные, а не

лимфатические сосуды, также связано с RAS-мутациями. Таким образом, строгое разграничение папиллярного и фолликулярного рака, которого требует сложившаяся клиническая практика, становится недостижимо и возникает проблема совершенно нового подхода к классификации, основанного скорее на типе генетических аномалий, а не на классических гистологических признаках.

В-третьих, интересные особенности отмечены для группы оксифильноклеточных карцином. В настоящее время окончательно утвердилась точка зрения о том, что это не самостоятельный вид рака, а вариант папиллярной либо фолликулярной карциномы с теми же подходами к дифференциальной диагностике [3,8]. ФРЦЖ из обычных клеток и из оксифильных клеток ничем не отличаются и по клиническому течению – частоте локальных рецидивов и способности метастазировать в легкие и кости [5]. В то же время, в собственном материале было отмечено возникновение рака в одном из нескольких узлов, имеющих строение инкапсулированных онкоцитом, и рост оксифильноклеточной карциномы в обеих долях. Поскольку существует риск мультицентрического поражения щитовидной железы, можно рекомендовать тотальную тиреоидэктомию несмотря на то, что карцинома доказана только в одной доле.

Таким образом, изучение морфологических особенностей ФРЦЖ в Республике Беларусь на материале Республиканского центра опухолей щитовидной железы показало следующее:

1. ФРЦЖ наблюдается у женщин в пять раз чаще, чем у мужчин, минимальный возраст пациентов 15 лет и наименьший размер опухоли 10 мм.
2. Истинная частота фолликулярного рака (0,5 - 1,8% среди всех карцином щитовидной железы) гораздо меньше тех 5-40%, которые определялись в зонах зобной эндемии [7,10,16]. Этот факт можно объяснить тем, что в результате йодной профилактики и последствий аварии на Чернобыльской АЭС, когда радиоактивный йод активно включался в метаболизм тиреоидных гормонов, произошел патоморфоз злокачественных новообразований щитовидной железы и папиллярная карцинома «вытеснила» ФРЦЖ. Таким образом, можно согласиться с выводами R.M. DeMay (2000), что ФРЦЖ конечно же существует, но его частота существенно завышается за счет гипердиагностики [4].
3. Морфологическая диагностика ФРЦЖ должна базироваться на строгих критериях, исключающих произвольное толкование факта инвазии капсулы и/или кровеносных сосудов.
4. В сомнительных случаях рекомендуется применение серийных срезов парафиновых блоков, включающих адекватно взятый материал из перикапсулярной зоны. Если в результате дополнительных срезов достоверной инвазии капсулы и/или сосудов не отмечено, опухоль следует считать доброкачественной.

1. Пачес А.И., Пропп Р.М. Рак щитовидной железы / АМН СССР. – М.: Медицина, 1984. – С.30-38.
2. Фридман М.В., Демидчик Ю.Е. Макроскопическая диагностика опухолей щитовидной железы фолликулярного строения // Медицинская панорама. – 2004. - №5. – С.22-23.
3. Asa S.L. My approach to oncocytic tumours of the thyroid // Journal of clinical pathology. – 2004. – Vol.57. – P.225-232.
4. DeMay R.M. Follicular lesions of the thyroid: w(h)ither follicular carcinoma? // Am. J. Clin. Pathol – 2000. - Vol. 114. - P.681-683.

5. Evans H.L., Vassilopoulou-Sellin R. Follicular and Hürtle cell carcinomas of the thyroid: a comparative study // *Am. J. Surg. Pathol* – 1998. - Vol. 22. - P. 1512-1520.
6. Franssila K.O. Is the differentiation between papillary and follicular thyroid carcinoma valid? // *Cancer*. – 1973. – Vol.32, №4. – 853-864.
7. Franssila K.O., Ackerman L.V., Brown C.L., Hedinger C.E. Follicular carcinoma // *Seminars in diagnostic pathology*. – 1985. – Vol.2, №2. – P.101-122.
8. Goldstein N.S., Czako P., Neill J.S. Metastatic minimally invasive (encapsulated) follicular and Hürtle cell thyroid carcinoma: a study of 34 patients // *Modern pathology*. – 2000. – Vol.13, №2. – P.123-130.
9. Hirokawa M., Carney A., Goellner J.R. et al. Observer variation of encapsulated follicular lesions of the thyroid gland // *Am. J. Surg. Pathol.*- 2002.- Vol. 26.- P. 1508- 1514.
10. Hofstädter F. Frequency and morphology of malignant tumours of the thyroid before and after the introduction of iodine-prophylaxis // *Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol.* – 1980. – Vol.385. – P.263-270.
11. Lang W., Georgii A., Stauch G., Kienzle E. The differentiation of atypical adenomas and encapsulated follicular carcinomas in the thyroid gland // *Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol.* – 1980. – Vol.385. – P.125-141.
12. Leteurtre E., Leroy X., Pattou F. et al. Why do frozen sections have limited value in encapsulated or minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid? // *Am. J. Clin. Pathol* – 2001.- Vol. 115.- P.370-374.
13. LiVolsi V.A., Baloch Z.W. Follicular carcinoma of the thyroid // *Pathology case reviews*. – 2003. - Vol.8, №1. – P.4-15.
14. Nikiforova M.N., Lynch R.A., Biddinger P.W. et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR γ rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2003. – Vol. 88. – P. 2318- 2326.
15. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs / DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U., Eng C. (eds.) – IARC Press, Lyon. – 2004. – P. 49-124.
16. Schmid K.W., Tütsch M., Iffner D. et al. Minimally invasive follicular thyroid carcinoma: A clinico-pathological study // *Current topics in pathology*. – 1997. – Vol.91. – P.37-43.
17. Thompson L.D., Wieneke J.A., Paal E. et al. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature // *Cancer*.- 2001.-Vol. 91.- P. 505-524.
18. Williams E.D., Abrosimov A., Bogdanova T. et al. Guest editorial: two proposals regarding the terminology of thyroid tumors // *Int. J. Surg. Pathol.*- 2000.- Vol. 8.- P. 181-183.
19. Wood K., Vini L., Harmer C. Metastases to the thyroid gland: the Royal Marsden experience // *EJSO*. – 2004. – Vol.30. – P.583-588.
20. Zhu Z., Gandhi M., Nikiforova M. et al. Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma // *Am J Clin Pathol*. – 2003. – Vol.120. – P.71-77